

ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: ДИАГНОСТИКА ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ**Л.Е. Радецкая, О.В. Лысенко, А.Г. Бресский, Т.Н. Мацуганова**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В лекции освещены вопросы актуальной терминологии, представлены современные данные о факторах, влияющих на наступление беременности. Подробно изложены вопросы диагностики различных форм женского бесплодия, освещены принципы лечения каждой из форм, определены показания к вспомогательным репродуктивным технологиям.

Ключевые слова: бесплодие женское, эндокринное, маточное, трубно-перитонеальное; диагностика.

FEMALE INFERTILITY: DIAGNOSTIC PROBLEMS AND WAYS OF OVERCOMING**L.E. Radeckaya, O.V. Lysenko, A.G. Bressky, T.N. Matsuganova**

Educational institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Abstract

The lecture highlights the issues of topical terminology, presents modern data on the factors associated with the occurrence of pregnancy. Details of the diagnosis of various forms of female infertility are outlined, the principles of treatment of each form are highlighted, the indications for assisted reproductive technologies are defined.

Key words: female infertility, endocrine, uterine, tubal-peritoneal; diagnostics.

Бесплодие – заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота бесплодных браков в разных странах составляет 12-16%, в Республике Беларусь – 15%, в России колеблется от 17,2% до 24% в различных регионах [1].

Различают бесплодие женское и мужское, первичное и вторичное, сочетанное и комбинированное. Первичное бесплодие – состояние, при котором у женщины не было ни одной беременности, несмотря на регулярную половую жизнь в течение года без применения контрацептивных средств.

Вторичное бесплодие – состояние, при котором у женщины в прошлом были беременности, однако в течение года регулярной половой жизни без предохранения зачатие более не происходит.

Сочетанное женское бесплодие – сочетание нескольких причин у женщины, сочетанное мужское бесплодие – сочетание нескольких причин у мужчины, комбинированное бесплодие – комбинация женских и мужских причин бесплодия у супругов/партнеров.

В последние годы в арсенале терминов врачей, занимающихся проблемами бесплодия, появились термины «беременность клиническая» и «беременность биохимическая». Биохимическая беременность – беременность, диагностированная только путем определения бета-ХГЧ в сыворотке крови или в моче. Клиническая беременность – беременность, диагностированная путем визуализации при ультразвуковом исследовании одного или более плодных яиц, или наличия достоверных клинических признаков беременности. Кроме

маточной беременности, термин включает клинически подтвержденную эктопическую беременность [1].

Диагностика бесплодия начинается со сбора подробного анамнеза. Оценка жалоб и анамнеза включает данные о наличии соматических заболеваний, в том числе в семье, аллергических реакций и вредных привычек (курение, потребление алкоголя, психотропных препаратов, наркотиков); воздействии вредных факторов, в том числе профессиональных вредностей. Тщательно анализируются данные о менструальном цикле: возрасте менархе, регулярности, продолжительности, болезненности менструаций; предыдущих методах контрацепции; половой жизни: в каком возрасте началась, какой брак по счету, его продолжительность, количестве половых партнеров, при вторичном бесплодии – детородной функции: количестве предыдущих беременностей, их течении, исходе, осложнениях в родах и в послеродовом периоде.

К факторам, влияющим на наступление беременности, относятся: вероятность зачатия, частота половых актов, оптимальное время для зачатия, образ жизни и питание.

Известно, что вероятность зачатия остается относительно стабильной от цикла к циклу у конкретных индивидуумов, но в первые 3 месяца незащищенного полового акта является самой высокой и постепенно снижается. В течение первых 6 месяцев беременность наступает примерно у 80% супружеских пар [1].

С возрастом способность к зачатию снижается как у мужчин, так и у женщин, но у женщин влияние возраста более выражено. Способность к зачатию начинает снижаться у женщин после 30 лет, а после 35 лет она в два раза ниже, чем у 20-летних [2]. Способность к зачатию у мужчин остается высокой до 50 лет, хотя параметры спермы значительно ухудшаются после 35

лет. Поэтому, хотя время, необходимое для наступления беременности, увеличивается с возрастом, для женщин старше 35 лет консультации с акушером-гинекологом для обследования и лечения рекомендуют начинать после 6 месяцев безуспешных попыток естественного зачатия.

Вероятность зачатия максимальна при частоте половых актов 3–4 раза в неделю. У мужчин с нормальным качеством спермы ее концентрация и подвижность остаются нормальными даже при ежедневной эякуляции [3]. Интервалы воздержания более 5 дней могут отрицательно влиять на количество сперматозоидов [3]. Положение тела во время полового акта и после него может влиять на вероятность зачатия при аномальном расположении матки (фиксированном *retroversio-flexio*).

Оптимальное время для зачатия – это день овуляции и 2–3 дня до и после этого дня. День овуляции можно определить по мочевоmu тесту, который основан на определении пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) и становится положительным за 1–2 дня до овуляции.

Важное значение имеет образ жизни и питание. Здоровый образ жизни, правильное питание, индекс массы тела (ИМТ) от 19 до 30 кг/м² увеличивают вероятность зачатия. Избыточная масса тела (ИМТ > 35 кг/м²) удлиняет время до зачатия в 2 раза, а дефицит массы (ИМТ < 18 кг/м²) – в 4 раза [1]. Курение оказывает существенное влияние на возможность зачатия, увеличивая шансы бесплодия в 1,6 раз (ОШ=1,60 95% ДИ=1,34–1,91) [4]. Потребление алкоголя более 20 г этанола в день увеличивает риск бесплодия на 60% [15]. Данные об отрицательном влиянии курения и употребления алкоголя на параметры спермы противоречивы. Однако, поскольку курение отрицательно сказывается на общем здоровье и благополучии, рекомендуется, чтобы мужчины также воздерживались от курения перед планированием зачатия [6]. Интересно, что высокий уровень потребления кофеина (более 5 чашек в день) снижает шансы наступления беременности в 1,45 раз (ОШ=1,45, 95% ДИ=1,03–2,04). Во время беременности потребление кофеина более 2–3 чашек в день увеличивает риск самопроизвольных выкидышей, но не влияет на риск врожденных аномалий плода [7]. Посещение сауны не влияет на способность к зачатию у женщины [8], мужчинам же рекомендуется уменьшить тепловые воздействия на яички.

Обследование женщины включает общий и гинекологический осмотры.

При **общем осмотре** производят определение: типа телосложения (нормостенический, астенический, гиперстенический); типа распределения подкожной жировой клетчатки: верхний тип – отложение жира на плечах, грудной клетке, животе (мужской или андроидный); нижний тип – отложение жира на бедрах, ягодицах (женский или гиноидный); состояния кожных покровов и видимых слизистых (акне, себорея, полосы растяжения (стрии), наличие гиперпигментаций тусклых поверхностей (негроидный акантоз). Рассчитывается индекс массы тела (ИМТ), определяется степень и тип оволосения; степень развития и состояния молочных желез.

Гинекологический осмотр дополняется первичной лабораторной диагностикой. Инфекционный скрининг включает: микроскопическое исследование мазка из цервикального канала и влагалища и молекулярно-биологическое исследование соскоба из цервикального канала на выявление генетического материала *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* [1].

Оценка овуляции может быть проведена одним из методов.

Измерение базальной температуры производится после как минимум 6-часового сна после пробуждения утром не вставая с постели в прямой кишке в течение 5 минут одним и тем же градусником, данные фиксируются на специальном графике. Прогестерон обладает пирогенным эффектом, что проявляется повышением базальной температуры в среднем на 0,4–0,6°С во время лютеиновой фазы. Полноценная лютеиновая фаза характеризуется повышением базальной температуры, длящимся приблизительно 10 дней. Регистрация двухфазной базальной температуры подтверждает овуляцию, но отсутствие двухфазного цикла может быть и в овуляторных циклах. Температуру следует измерять 2–3 месяца, начиная с 5–8 дня менструального цикла. Тест высокоинформативен, хотя порой обременителен для женщины.

Ультразвуковой мониторинг овуляции (фолликулометрия), который позволяет оценить рост фолликулов, размер и состояние доминантного фолликула, наличие овуляции, формирование желтого тела. Метод предусматривает выполнение эхоскопии 3–4 раза за цикл, начиная с 11–13 дня цикла, с интервалами в 2–4 дня.

Проведение теста на овуляцию с использованием коммерческих мочевых наборов, которые идентифицируют овуляторный пик ЛГ. Известно, что за 24–36 часов до овуляции уровень ЛГ в крови резко возрастает, что несложно определить с помощью специальных тест-полосок. Тесты на овуляцию бывают одноразовыми и многоразовыми. Одноразовые домашние тесты для определения овуляции по моче (Frautest, Eviplan, Solo) очень похожи на тесты для определения беременности, но пользоваться ими нужно каждый день на протяжении всего менструального цикла.

Тест можно проводить в любое время дня, но в одно и то же время. До его проведения нужно воздержаться от мочеиспускания как минимум в течение 4-х часов и не пить много жидкости (это может привести к уменьшению количества ЛГ в моче и снизить достоверность результата). Положительный результат теста означает, что выброс ЛГ произошел, и в течение 24–36 часов наступит овуляция. Многоразовые тесты на овуляцию представляют собой портативный прибор, к нему прилагается определенное количество тест-полосок. Используются они таким же образом, как одноразовые. Преимущество многоразового теста состоит в том, что он показывает не только самые фертильные (подходящие для зачатия дни), но и дни, в которые зачатие не исключено. Например, несколько

дней до овуляции и несколько дней после. Точность результатов может различаться между различными коммерческими тестами с получением ложноположительных и ложноотрицательных результатов. В целом точность тестов на овуляцию гораздо выше, чем метода базальной температуры, но, к сожалению, этот способ значительно дороже.

Определение уровня прогестерона в крови производится за 7 дней до менструации. Уровень прогестерона >10 нг/мл может подтверждать факт произошедшей овуляции, хотя и не является достоверным признаком, поскольку секреция прогестерона имеет циклический характер и может значительно колебаться в течение суток.

Оценка овариального резерва является обязательной у всех женщин, обращающихся по поводу бесплодия. Овариальный резерв – это число фолликулов в яичниках, определяющее количество и качество ооцитов. Существует несколько методов оценки овариального резерва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА В КРОВИ

Антимюллеров гормон (АМГ) – белковая молекула, которая вырабатывается гранулематозными клетками яичников у женщин, клетками Сертоли – у мужчин. Ограничивает процессы чрезмерного роста в репродуктивных органах мужского и женского организмов. Его уровень играет важную роль в формировании мужского бесплодия, является маркером полноценности сперматогенеза, а у взрослой женщины фертильного возраста наиболее точно отражает количество и качество ооцитов в яичниках, то есть является самым точным на сегодняшний день маркером овариального резерва. Максимальные значения АМГ в норме фиксируются на пике женской фертильности – с 20 до 30 лет, затем АМГ уменьшается к менопаузе практически до нуля. Таким образом, антимюллеров гормон является маркером не только овариального резерва, но и овариального старения. Используется также с целью прогнозирования овариального ответа в процедурах ЭКО. Уровень АМГ не зависит от фазы менструального цикла, поэтому может измеряться в любой день, но лучшее время для определения – 3-5 день менструального цикла. Определяется однократно, повторить исследование имеет смысл не ранее, чем через год. Нельзя сдавать анализ на антимюллеров гормон в период острых заболеваний, после длительных тренировок.

Норма антимюллерова гормона у женщин составляет 1.0-2.5 нг/мл.

Провести оценку овариального резерва позволяет определение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови на 2-5 дни менструального цикла. Норма ФСГ составляет 4-10 (3-8) МЕ/л. Уровень $\text{ФСГ} \geq 12$ МЕ/л ассоциирован с плохим ответом яичников на стимуляцию и низкими шансами наступления беременности. Ценность ФСГ для оценки овариального резерва повышается при одновременном исследовании уровня ФСГ и АМГ, причем если у женщин до 38

лет при оценке овариального резерва информативны оба показателя, то у пациенток старше 38 лет базальная концентрация ФСГ является более значимым показателем, чем АМГ [1, 8].

Определение количества антральных фолликулов (КАФ) при трансвагинальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) выполняется в раннюю фолликулярную фазу цикла. Антральные фолликулы – это фолликулы со средним диаметром 3-10 мм в наибольшей двухмерной плоскости. Обнаружение от 3 до 5 антральных фолликулов свидетельствует о низком овариальном резерве.

Определение гормонов в крови включает: определение базальной концентрации ФСГ, ЛГ, пролактина (ПРЛ), эстрадиола (E_2), общего тестостерона (Т), тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреопероксидазе, АМГ, которое проводится на 2-5-й день менструального цикла (собственного или индуцированного), при аменорее – в любой день [1].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При **ультразвуковом исследовании (УЗИ)** органов малого таза проводится: оценка эндометрия; исключение патологии органов малого таза (миома матки, кисты и кистомы яичников и др.); оценка овариального резерва, размера и объема яичников; оценка доминантного фолликула, овуляции, желтого тела (в соответствующие фазы цикла).

Пройодимость маточных труб может быть оценена методами гистеросальпингографии, соногистеросальпингографии и лапароскопии с хромогидротубацией.

Гистеросальпингография (ГСГ) является рентгенологическим методом, выполняемым путем введения водорастворимого контрастного вещества в полость матки. Позволяет визуализировать контур полости матки и определить проходимость маточных труб. Гистеросальпингография может выполняться амбулаторно, в первую фазу менструального цикла; с целью обезболивания используются нестероидные противовоспалительные средства. Метод сочетает высокую чувствительность (94%) с экономической рентабельностью и доступностью. Кроме оценки состояния и уровня окклюзии маточных труб (проксимального или дистального), гистеросальпингография позволяет диагностировать: врожденные аномалии матки, субмукозную миому, внутриматочные синехии (синдром Ашермана), полипы эндометрия. Противопоказанием для ГСГ являются: наличие воспалительных заболеваний, аллергия на йод.

Соногистеросальпингография не имеет преимуществ перед гистеросальпингографией, отличается более низкой чувствительностью и информативностью (73 и 91% соответственно).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется по показаниям для диагностики пороков развития внутренних половых органов, новообразований, распространенных форм эндометриоза, опухолей гипофиза, оценки состоятельности рубца на матке.

Гистероскопия – заключительный метод диагностики при подозрении на внутриматочную патологию. Проведение гистероскопии целесообразно при неэффективности консервативных методов лечения патологии эндометрия для верификации диагноза. В то же время это и ведущий метод лечения при наличии такой внутриматочной патологии, как полип или гиперплазия эндометрия, внутриматочные синехии, пороки развития матки, миома матки, аденомиоз.

Лапароскопия – заключительный метод комплексной оценки состояния органов малого таза и хирургический этап лечения. Показана при подозрении на трубный фактор бесплодия, спайках в малом тазу, включая спайки в области фимбрий и перитубарные, подозрении на эндометриоз, пороках развития внутренних половых органов. Лапароскопия с хромогидротубацией является золотым стандартом для оценки трубного фактора женского бесплодия. При отсутствии эффекта лечения бесплодия консервативными методами и при неуточненном женском бесплодии лапароскопия часто способствует выявлению и устранению причины бесплодия; есть данные о повышении эффективности лечения бесплодия после диагностической лапароскопии, что объясняется санацией брюшной полости. В то же время лапароскопия не рекомендована в качестве первого скринингового метода оценки проходимости маточных труб без предварительного обследования на амбулаторном этапе с помощью менее инвазивных методов (ГСГ) [1].

Снижение фертильности может быть обусловлено генетическими факторами, поэтому важным этапом обследования является **медико-генетическое консультирование**. В первую очередь генетическое консультирование показано: при наличии наследственного (врожденного) заболевания у одного из родителей, детей или родственников; при рождении ребенка (беременности плодом) с хромосомной патологией или

врожденными пороками развития; при носительстве хромосомной патологии у одного из супругов; при нарушении полового развития, включая первичную аменорею; при бесплодии неясного генеза.

КЛАССИФИКАЦИЯ БЕСПЛОДИЯ

Выделяют следующие формы женского бесплодия: эндокринное, трубное (трубно-перитонеальное), маточное, шеечное (цервикальное), неуточненное.

Эндокринное бесплодие – отсутствие беременности в течение 12 месяцев, связанное с нарушением овуляции: ановуляцией (отсутствием овуляции) или олигоовуляцией (редкими овуляциями). В основе лежит дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, а также заболевания других эндокринных желез. В структуре бесплодного брака составляет 25% [1, 9, 10].

ВОЗ разделяет нарушения овуляции на 4 группы [9] (см. таблицу 1)

Группа I. Гипогонадотропная гипоестрогенная ановуляция;

Группа II. Нормогонадотропная нормоэстрогенная ановуляция;

Группа III. Гипергонадотропная гипоестрогенная ановуляция;

Группа IV. Гиперпролактинемия.

Как видно из таблицы, таким образом, в основе лечения всех ановуляторных состояний лежит стимуляция овуляции. Лечение бесплодия в программах ВРТ рекомендовано при неэффективности циклов овариальной стимуляции, сочетании с другими факторами бесплодия (мужское, трубно-перитонеальное).

Женское бесплодие **трубного** происхождения. Трубное бесплодие обусловлено нарушением проходимости маточных труб вследствие аномалии развития, перенесенного воспаления (сальпингита) или отсутствия маточных труб. Если непроходимость маточных труб

Таблица 1. Классификация нарушений овуляции

	Наименование группы, частота встречаемости	Заболевание (диагноз)	Диагностика		Лечение
			ГТГ	E ²	
Группа I	Гипогонадотропная гипоестрогенная ановуляция (10%)	функциональная гипоталамическая аменорея, гипогонадотропный гипогонадизм; гипопитуитаризм	↓, ЛГ < 3 МЕ/л	↓ N	1. ↑ массы тела. Психотерапия. 2. Стимуляция овуляции 3. ВРТ
Группа II	Нормогонадотропная нормоэстрогенная ановуляция (85%)	синдром поликистозных яичников	ЛГ/ФСГ > 3,0		1. ↓ массы тела 2. Кломифен 3. Лапароскопия
Группа III	Гипергонадотропная гипоестрогенная ановуляция (5%)	преждевременная недостаточность яичников первичная (дисгенезия гонад), вторичная	↑, ФСГ > 25 МЕ/л	↓	ВРТ. Донация ооцитов
Группа IV	Гиперпролактинемия (20%)	Функциональная гиперпролактинемия. Пролактинома	↑ ПРЛ		1. Устранение причин гиперпролактинемии 2. Агонисты дофамина

ГТГ – гонадотропные гормоны.

↑ – увеличение уровня гормона, ↓ – снижение уровня гормона.

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

обусловлена или сочетается со спаечным процессом в малом тазу, эта форма бесплодия получила название трубно-перитонеального. К этиологическим факторам относятся воспалительные заболевания органов малого таза, в том числе туберкулезной этиологии, оперативные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости в анамнезе, эндометриоз. Частота трубно-перитонеального бесплодия в России – 25-70% [1, 10].

ДИГНОСТИРУЕТСЯ ПРОВЕДЕНИЕМ ГСГ ИЛИ СОНОГИСТЕРОСАЛЬПИНГОГРАФИИ

Лечение – лапароскопия с целью выполнения реконструктивно-пластических операций: сальпинголизис (освобождение маточных труб от деформирующих их спаечных сращений); фимбриопластика (восстановление входа в воронку маточной трубы); сальпингостомия (создание нового отверстия в заращенном ампулярном отделе); тубэктомия при наличии гидросальпинксов перед применением ВРТ. При отсутствии эффекта – применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которое при данной патологии высокоэффективно.

Женское бесплодие **маточного** происхождения обозначает патологический процесс, нарушающий анатомо-функциональное состояние матки или процесс имплантации. Это могут быть как врожденные аномалии развития матки, включая отсутствие матки, так и приобретенные поражения матки, нарушающие процесс имплантации. Причиной функциональной неполноценности эндометрия, делающей невозможным процесс имплантации, чаще всего являются перенесенные эндометриты и внутриматочные манипуляции (выскабливания стенки матки). Образуются внутриматочные синехии, которые представляют собой патологию эндометрия, при которой между стенками матки происходит образование фибринозных спаек различной степени выраженности. Частота встречаемости внутриматочных синехий по данным разных авторов очень отличается, диагностика возможна только с использованием инструментальных методов: УЗИ органов малого таза, гистероскопии, соно- или гистеросальпингографии, иногда – МРТ.

Лечение хирургическое – лапаро- или гистероскопия. Производится удаление субмукозного миоматозного узла, внутриматочных синехий (гистероскопический адгезиолизис), инородного тела в матке, перегородки полости матки, полипа эндометрия. Для проведения гистероскопического адгезиолизиса используются различные хирургические энергии: механическая, электрическая, лазерная. Критериями успешности гистероскопического адгезиолизиса являются: восстановление нормальной анатомии полости матки, возобновление менструального цикла, наступление беременности. Эффективность хирургического лечения внутриматочных синехий составляет 85-90%, при этом репродуктивная функция восстанавливается всего у 23-35% женщин. Эффективность лечения во многом определяется исходной степенью выраженности внутриматочных синехий [11].

ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ ЦЕРВИКАЛЬНОЕ

Ранее к нему относили иммунологические причины, например, выработку антиспермальных антител, обездвиживающих сперматозоиды. С целью диагностики применяется посткоитальный тест. В последние годы к цервикальному относят форму бесплодия, обусловленную деформацией шейки матки, нарушающей транспорт сперматозоидов в матку [1]. Возникновение такой деформации возможно после травм или неоднократных хирургических вмешательств на шейке матки.

К отдельной форме (другие формы) бесплодия предлагается относить **эндометриоз**. Частота выявления эндометриоза при лапароскопии, проводимой в целях уточнения причины бесплодия, составляет от 20% до 50% [1], по нашим данным – 24,6%. Так как при хирургическом лечении эндометриоза яичников высок риск снижения овариального резерва, а также рецидивирования заболевания, в настоящее время признана первоочередность консервативных методов лечения. При отсутствии беременности в течение 6 месяцев после хирургического лечения целесообразно предложить программы ВРТ [12, 13]. При этом показано, что при распространенном инфильтративном эндометриозе медикаментозная терапия агонистами ГнРГ в течение 3-6 месяцев улучшает частоту наступления беременности перед применением ВРТ [12]. В то же время известно, что частота наступления беременности в результате ВРТ у пациенток с аденомиозом 3-4-й стадии не превышает 10-15%, так как ни один из видов лечения не позволяет создать благоприятных условий имплантации в связи с выраженными нарушениями рецептивности эндометрия, о чем необходимо информировать женщину сразу после установления стадии процесса.

Женское бесплодие неуточненное (неясного генеза) – это форма бесплодия, когда в процессе обследования на амбулаторном этапе у супружеской пары не выявлены причины бесплодия, т.е. женщина имеет регулярный менструальный цикл, сохраненную овуляцию, сохраненный овариальный резерв, проходимость маточные трубы, и отсутствие указаний в анамнезе на ранее перенесенные гинекологические операции, а партнер – фертильную сперму. Встречается с частотой около 10% [1].

Таким образом, бесплодие является «трудным» диагнозом, требующим правильного последовательного применения большого спектра диагностических и лечебных мероприятий. Чем раньше установлены причины и начато лечение, тем больше вероятность достигнуть положительного результата при совместных усилиях врача акушера-гинеколога, эндокринолога, репродуктолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протоколы лечения) [Internet]. – М, 2019.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Reproductive health. Infertility. [Internet].

3. Levitas E, Lunenfeld E, Weiss N, Friger M, Har-Vardi I, Koifman A, et al. Relationship between the duration of sexual abstinence and semen quality: analysis of 9,489 semen samples. *Fertil Steril* [Internet]. 2005; 83 (6): 1680-6.
4. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* [Internet]. 1998; 13 (6): 1532-9.
5. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertil Steril* [Internet]. 2004; 81 (2): 379-83.
6. Barratt CLR, Björndahl L., De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2017; 23 (6): 660-80.
7. Bech BH, Obel C, Henriksen TB, Olsen J. Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 2007; 334 (7590): 409.
8. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet]. 1998; 69 (6): 1010-4.
9. NICE Guideline "Fertility problems: assessment and treatment". September 2017.
10. Кулаков В.И. Диагностика и лечение женского бесплодия. In: Кулаков В.И., Прилепская В.Н., editors. *Практическая гинекология (Клинические лек-ции)*. М.: МЕДпресс-информ; 2001. p. 9-39.
11. Kodaman PH, Arid A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2007; 19 (3): 207-14.
12. NICE Guideline "Endometriosis: diagnosis and management". September 2017.
13. Эндометриоз. Клинические рекомендации. М., 2016.